

Vincent van Iterson, Minna Laitinen ja Maija Tarkkanen

Jättisolukasvain ja sen hoito

Luun jättisolukasvain on luun hyvänlaatuinen mutta aggressiivisesti käyttäytyvä kasvain. Sitä esiintyy harvoin lapsilla tai yli 50-vuotiailla, potilaiden keski-ikä on noin 35 vuotta. Jättisolukasvaimen vuosittainen ilmaantuvuus on noin 1,7 uutta tapausta miljoonaa ihmistä kohden. Keskeistä hoidossa on kirurgia, ja denosumabilääkitys on mahdollinen osalle potilaista. Kuvaamme potilaan, joka sai hyvän vasteen denosumabihoitoin ennen ranteen jättisolukasvaimen leikkausta ja jolle radikaali leikkaushoito tuotti hyvän toiminnallisen tuloksen.

Luun jättisolukasvain (giant cell tumour of bone) aiheuttaa hyvänlaatuisena mutta aggressiivisena luukasvaimena kliinikolle usein päänvaivaa. Tyypillisimmin se esiintyy polven seudussa reisiluun alaosassa tai sääriluun yläosassa. Tarkka histologinen diagnoosi on välttämätön esimerkiksi jättisoluja sisältävän osteosarkooman poissulkemiseksi. Jättisolukasvaimet on luokiteltu ensin Ennekingin ja myöhemmin Campanaccin luokituksen mukaan kolmeen eri luokkaan. Luokan I kasvain on rauhallisesti käyttäytyvä, jopa latentti. Yleisin muoto on aktiivinen luokan II kasvain. Luokan III kasvain on aggressiivisesti ja läpitukevasti kasvava, ja se rikkoo ja hävittää herkästi luun kuorikerroksen (KUVA 1) (1).

Vaikka jättisolukasvain on histologiselta kuvaltaan hyvänlaatuinen, sillä on harvoin, noin 3 %:ssa tapauksista, taipumus lähettää etäpesäkkeitä tyypillisesti keuhkoihin (1). Kirurginen hoito on keskeistä, lääkehoito tulee kyseen osalle potilaista.

Oma potilas

Aiemmin terve muualta Suomeen muuttanut 45-vuotias mies tuli vastaanotolle kuusi viikkoa jatkuneiden rannekipujen vuoksi. Potilaasta oli otettu röntgenkuva, jossa nähtiin luuta laajentava kasvain, joka röntgenkuvan ja magneettikuvan perusteella herätti jättisolukasvaine-päilyn (KUVAT 2 ja 3). Kudosnäyte vahvisti diagnoosin. Levinneisyys selvityksessä ei todettu etäpesäkkeitä. Kasvain oli aggressiivinen, Campanaccin luokan III tyyppi. Potilaalle suositeltiin neljän kuukauden denosuma-

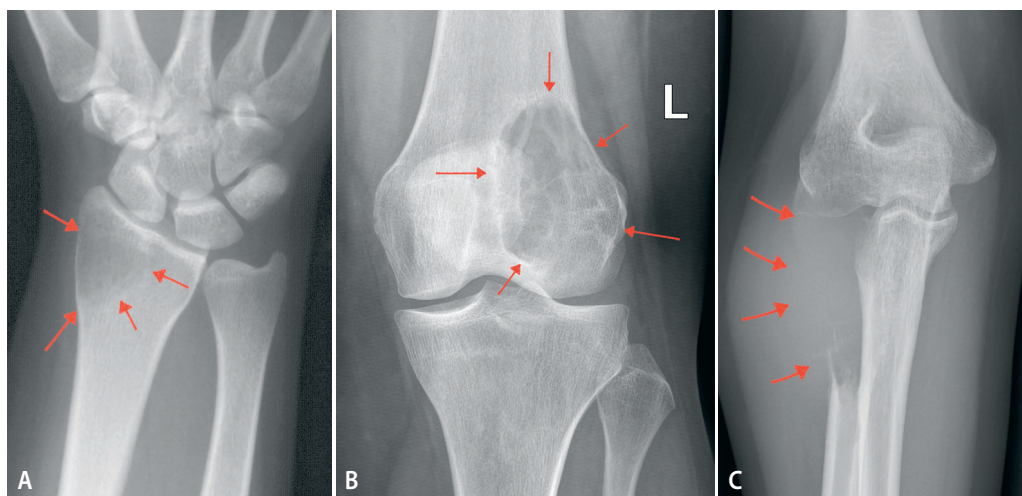
bihoitoa ennen leikkausta, jotta pehmytkudoksiin ulotuva kasvu saataisiin rajattua. Annos oli 120 mg kerran kuussa ja ensimmäisen hoitokuukauden aikana myös kahdeksantena ja viidentenätoista päivänä.

Lääkehoidon jälkeen suunniteltiin tehtäväksi laaja resektio. Merkittävien kielellisiin ja hoitomyöntyvyyteen liittyneiden ongelmien vuoksi potilas sai denosumabihoitoa epäsäännöllisesti yhdeksän kuukauden aikana ensimmäisen vastaanoton jälkeen. Ranne tuli täysin oireettomaksi ja röntgenkuva osoitti hyvän hoitovasteen sekä kalkkiutumisen (KUVA 4). Suunniteltua leikkausta ei kuitenkaan tehty, koska potilas ei tullut sovituille ajanvarauksille.

Kolmentoista kuukauden kuluttua denosumabilääkityksen lopettamisesta potilas tuli uudella läheteellä arvioon ranteen kipeytymisen vuoksi. Röntgenkuvasta todettiin kasvaimen uusi aktivoituminen ja luun häviäminen (KUVA 5). Kaksi kuukautta myöhemmin potilaalle aloitettiin leikkausta edeltävä denosumabihoito uudelleen, ja sitä jatkettiin seitsemän kuukautta. Hoitovaste oli oireiden ja kuvantamisten perusteella hyvä, mutta potilas lopetti hoitosuhteen jälleen oireiden hävittyä.

Tilanne aktivoitui jälleen vuoden kuluttua jälkimmäisen denosumabihoidon päättymisestä. Pitkien keskustelujen jälkeen potilas sitoutui lääke- ja leikkaushoitoon. Potilaan radiologinen (KUVA 6) ja kliininen vaste leikkausta edeltävään denosumabihoitoon olivat hyvät. Hoito toteutettiin viidessä kuukaudessa, ja sen jälkeen potilaalle tehtiin kaksi kuukautta myöhemmin distaalisen värttinäluun resektio ja asetettiin pohjeluusiirre (KUVA 7).

Seurantakäynnillä kahdeksan kuukauden kuluttua leikkauksesta ei ilmennyt merkkejä taudin uusiutumista ja potilaan kliininen tilanne oli hyvä. Rannenivelen liike oli kaikkiin liikesuuntiin hiukan rajoittunut, mutta potilas pystyi työskentelemään entisessä siivoojan työssä.



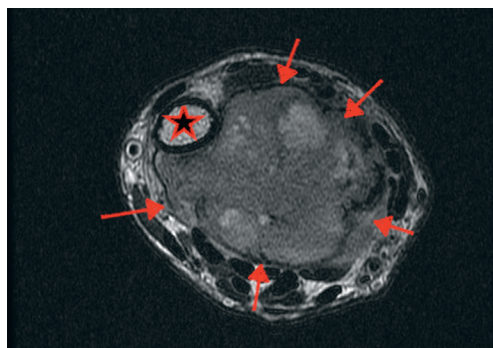
KUVA 1. A) Campanaccin luokituksen mukaisesti luokan I kasvain on rauhallisesti käyttäytyvä, jopa latentti. B) Luokan II kasvain on aktiivinen ja luuta syövä. C) Luokan III kasvain on aggressiivinen, syö usein luun kuorikerroksen ja kasvaa laajalti pehmytkudoksiin. Kasvaimen reunat on merkitty kuviin nuolilla.



KUVA 2. Jättisolukasvain varttinäluun distaalipäässä. Kasvain on osittain tuhonnut luun kuorikerroksen ja kasvaa pehmytkudoksiin.

Pohdinta

Kirurginen hoito. Suurin osa jättisolukasvaimista on paikallisesti kasvavia, jotka hoidetaan kirurgisesti. Kirurginen hoito vaihtelee kasvaimen koon ja sijainnin sekä Campanaccin luokan mukaan kasvaimen kauhaamisesta la-



KUVA 3. T2-painotteisessa aksiaalisessa magneettikuvassa nähdään suuri kasvain, joka pullistaa luun kuorikerrosta pehmytkudoksiin. Kasvaimen reunat on merkitty nuolilla ja kyynärluun pää tähdellä.

joihin resektioihin. Uusiutumistaipumus vaihtelee, sillä se on ollut leesionsisäisissä kauhausissa 27–65 %, kauhausissa, joissa leikkausta täydennetään porauksella suurella kierrosnopeudella ja paikallisesti käytettävillä fenolilla, vetyperoksidilla tai luusementillä (PMMA) 12–27 % sekä 0–12 % silloin, kun kasvain poistetaan kokonaisuudessaan en bloc -tyyppisesti (2–6).

Tavanomaisen jättisolukasvaimen (Campanaccin luokat I ja II) leesionsisäinen kauhaus, poraus suurella kierrosnopeudella ja paikallinen vetyperoksidikäsitely ovat ensilinjan kirurginen vaihtoehto. Tyypillisesti kasvaimen poiston jälkeen tyhjä onkalo täytetään luuse-

mentillä. Luokan III tyyppinen kasvain kasvaa selvästi aggressiivisemmin ja tuhoaa luunkuoren sekä luun tukevan rakenteen. Näiden kasvaimien hoidossa suositetaan en bloc -resektiota ja luupuutoksen korvaamista esimerkiksi mikrovaskulaarisella omaluusiirteellä tai kasvaintekoniveleillä. Kirurgista hoitoa mietittäessä tulee punnita uusiutumiseriskiä ja suuremman resektion aiheuttaman toiminnallisen häiriön riskiä.

Uusiutumiseriskin vuoksi jättisolukasvaimia seurataan tarkasti viiden vuoden ajan. Uusiutumiseriski on suurimmillaan kahden ensimmäisen vuoden aikana, joten potilaita seurataan aluksi kuuden kuukauden välein ja kahden vuoden jälkeen vuoden välein. Mikäli jättisolukasvain on lähettänyt keuhkoihin etäpesäkkeitä, niiden radikaali kirurginen poisto voi johtaa potilaan pysyvään parantumiseen.

Denosumabilääkitys. Histologisesti tarkasteltuna luun jättisolukasvaimessa on monitumaisia osteoklastin kaltaisia jättisoluja, jotka ilmentävät RANK-reseptoria (receptor activator of nuclear factor kappa-B) ja neoplastisia yksitumaisia stroomasoluja, jotka ilmentävät RANK-ligandia (osteoklastien erilaistumisekijää). Denosumabi on monoklonaalinen vasta-aine, joka sitoutuu RANK-ligandiin. Sitä käytetään luustoon levinneiden syöpien sekä pienempinä ja harvempina annoksina osteoporoosin hoitoon.

Denosumabin mahdollisista hyödyistä jättisolukasvaimen hoidossa raportoitiin vuonna 2010, ja sen jälkeen denosumabin hyötyjä ja haittoja on kuvattu useissa julkaisuissa (7). Toisin kuin luustoon levinneen syövän hoidossa, annos on alkuun 120 mg kolmesti viikon välein (päivinä 1, 8 ja 15) ja sitten 120 mg kerran kuussa. Denosumabin rinnalla potilaan täytyy käyttää kalsiumia vähintään 500 mg/vrk ja D-vitamiinia vähintään 400 IU/vrk. Hoito-ohjelmaan kuuluu veriarvojen seuranta erityisesti hypokalsemian varalta. Hampaisto tulisi tarkistaa ennen hoidon aloitusta leukaluun kuolion riskin vuoksi. Hoidon aikana on huolehdittava hyvästä suuhygieniasta eikä kajoavia hammas-toimenpiteitä tulisi tehdä. Suu ja hampaisto on tarvittaessa hoidettava terveeksi ennen denosumabihoidon aloitusta. Hoitoon liittyy myös epätavallisten murtumien riski.



KUVA 4. Denosumabihoidon jälkeen luu on kalkkiutunut.



KUVA 5. Noin puoli vuotta denosumabihoidon päättymisen jälkeen havaitaan kasvaimen uusi aktivoituminen ja luun häviäminen.

Alustavat kliiniset tulokset denosumabin kipua lievittävästä ja kasvaimen luutumista

edistävästä vaikutuksesta olivat hyvin positiivisia. Tutkimukset osoittivat denosumabin hilitsevän kasvaimen kasvua tehokkaasti. Näissä julkaisuissa on enimmäkseen esitetty tuloksia denosumabin turvallisuudesta ja hyödyllisyydestä. Tulokset eivät juurikaan kerro histopatologisista vaikutuksista tai pitkäaikaishyödyistä, kun denosumabi yhdistetään kirurgiaan. Myöhemmät tutkimukset ovat osoittaneet, että kun denosumabihoito tauotetaan, kasvain alkaa välittömästi kasvaa uudelleen, joten denosumabihoito tulisi olla loppuikäinen. Pitkäaikaikäikäytössä se voi kuitenkin aiheuttaa merkittäviä haittavaikutuksia, eikä pysyväisluonteista käyttöä voida suositella.

Lisäksi uusimmat tutkimukset ovat osoittaneet, että jos denosumabia annetaan ennen kasvaimen kirurgista hoitoa, paikallisen uusiutumisen riski on 20–70 % suurempi kuin ilman denosumabia (8,9). Vaikka denosumabilla on käyttöaihe jättisolukasvaimen hoidossa, sen käyttöä tulee tarkoin harkita. Ainakin Helsingin yliopistollisessa sairaalassa denosumabia harkitaan vain tapauksissa, joissa kirurginen hoito ei ole mahdollinen tai Campanaccin luokan III kasvainten yhteydessä, kun suunnitellaan laajan marginaalin poistoa. Lisäksi denosumabi saattaa olla hyödyllinen, jos kasvain uusiutuu pehmytkudoksiin. Tällöin kasvaimen löytäminen kirurgisesti helpottuu, kun lääke aiheuttaa uusiutuneen kasvaimen kalkkiutumisen (10–12).

Kirurgisen hoidon tulisi toteutua joidenkin kuukausien mittaisen lääkehoidon jälkeen, jotta liiallinen luutumisen ei vaikeuta sitä (13). European Society of Medical Oncology (ESMO) hoitosuositus kertoo lääkehoidon aseman olevan väittelyn kohteena. Sitä tulisi käyttää vain asiaan paneutuneissa keskuksissa ja ensisijaisesti kliinisen tutkimuksen osana (13). Jatkuva hoito voi tulla kyseeseen harvinaisissa tilanteissa (pahanlaatuistunut kasvain tai etäpesäkkeinen tauti).

Sädehoitoa voidaan harkita, jos kasvain sijaitsee erittäin hankalassa paikassa, kuten ristiluussa tai selkänikamissa, tai kun kasvain uusiutuu nopeasti leikkauksen jälkeen (14). Sädehoidetuista potilaista 80 %:n tauti on hyvässä paikalliskontrollissa viiden vuoden kuluessa, mutta sädehoidon haittavaikutukset ja



KUVA 6. Uuden denosumabihoitoa jälkeen nähdään taas hyvä luun kalkkiutuminen ja taudin rajoittuminen.



KUVA 7. Kasvain on hoidettu luun poistolla ja korvattu pohjeluun siirteellä.

jättisolukasvaimen pahanlaatuistumisen riski on huomioitava (13).

Lämpöhoidon (termoablaatio) käyttö on vielä kokeellista, esimerkiksi pienten uusiutuneiden kasvainten hoitoa, kun kasvaimen sijainti on hankala. Pitkäaikaistulokset puuttuvat, mutta alustavat hoitotulokset antavat potilaille tauditonta elossaoloaikaakin ainakin vuosia (15).

Lopuksi

Luun jättisolukasvaimen ensilinjan hoito on kirurginen leesionsisäinen kauhaus yhdistettynä poraukseen suurella kierrosnopeudella, vetyperoksidikäsittelyyn eli ”kuohautukseen” ja sementtitäyttöön. Kirurgista hoitoa suunniteltaessa tulee kuitenkin huomioida kasvaimen Campanaccin luokka, sijainti ja koko. Denosumabia ei tule käyttää rutiinimaisesti, vaan sen mahdollista käyttöä tulee harkita tarkoin yhdessä onkologien kanssa moniammatillis-

sa hoitokokouksessa. Lämpöhoidon teho on toistaiseksi avoin, mutta alustavat tulokset ovat lupaavia. ■

VINCENT VAN ITERSON, LL, ortopedian ja traumatologian erikoislääkäri

MINNA LAITINEN, LT, dosentti, ortopedian ja traumatologian osastonylilääkäri

Tukielin- ja plastiikkakirurgian yksikkö, Helsingin yliopistollinen sairaala

MAIJA TARKKANEN, LT, dosentti, syöpätautien ja sädehoidon erikoislääkäri

Syöpäkeskus, Helsingin yliopistollinen sairaala ja Helsingin yliopisto
Toimitussihteeri, Aikakauskirja Duodecim

SIDONNAISUUDET

Vincent van Itersson: Ei sidonnaisuuksia

Minna Laitinen, Maija Tarkkanen: Sidonnaisuudet teeman pääkirjoituksen jälkeen

TEEMAN ERIKOISTOIMITTAJA

Minna Laitinen

VASTUUTOIMITTAJA

Annikka Kalliokoski

KIRJALLISUUTTA

1. Campanacci M, Baldini N, Boriani S, ym. Giant-cell tumor of bone. *J Bone Joint Surg Am* 1987;69:106–14.
2. Verschoor AJ, Bovée JVMG, Mastboom MJL, ym. Incidence and demographics of giant cell tumor of bone in The Netherlands: First nationwide Pathology Registry Study. *Acta Orthop* 2018;89:570–4.
3. Balke M, Schemper L, Gebert C, ym. Giant cell tumor of bone: treatment and outcome of 214 cases. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008;134:969–78.
4. Kivioja AH, Blomqvist C, Hietaniemi K, ym. Cement is recommended in intralesional surgery of giant cell tumors: a Scandinavian Sarcoma Group study of 294 patients followed for a median time of 5 years. *Acta Orthop* 2008;79:86–93.
5. Arbeitsgemeinschaft Knochentumoren, Becker WT, Dohle J, ym. Local recurrence of giant cell tumor of bone after intralesional treatment with and without adjuvant therapy. *J Bone Joint Surg Am* 2008;90:1060–7.
6. Algawahmed H, Turcotte R, Farrokhvar F, ym. High-speed burring with and without the use of surgical adjuvants in the intralesional management of giant cell tumor of bone: a systematic review and meta-analysis. *Sarcoma* 2010;2010.
7. Thomas DM. RANKL, denosumab, and giant cell tumor of bone. *Curr Opin Oncol* 2012;24:397–403.
8. Chinder PS, Hindiskere S, Doddaranga-pappa S, Pal U. Evaluation of local recurrence in giant-cell tumor of bone treated by neoadjuvant denosumab. *Clin Orthop Surg* 2019;11:352–60.
9. Lippilaa A, Dijkstra S, Gelderblom H. Challenges of denosumab in giant cell tumor of bone, and other giant cell-rich tumors of bone. *Curr Opin Oncol* 2019;31:329–35.
10. Gaston CL, Grimer RJ, Parry M, ym. Current status and unanswered questions on the use of denosumab in giant cell tumor of bone. *Clin Sarcoma Res* 2016;6:15.
11. Rutkowski P, Gaston L, Borkowska A, ym. Denosumab treatment of inoperable or locally advanced giant cell tumor of bone – multicenter analysis outside clinical trial. *Eur J Surg Oncol* 2018;44:1384–90.
12. Luengo-Alonso G, Mellado-Romero M, Shemesh S, ym. Denosumab treatment for giant-cell tumor of bone: a systematic review of the literature. *Arch Orthop Trauma Surg* 2019;139:1339–49.
13. Casall PG, Bielack S, Abecassis N, ym. Bone sarcomas: ESMO–PaecCan–EURACAN clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018;29 (Suppl 4):79–95.
14. Ma Y, Xu W, Yin H, ym. Therapeutic radiotherapy for giant cell tumor of the spine: a systematic review. *Eur Spine J* 2015;24:1754–60.
15. Franco IL, Horcadas AB, Martel J, ym. Percutaneous radiofrequency thermal ablation treatment of recurrent bone giant cell tumor. *J Orthop Rheuma Sports Med* 2016;2:114.

SUMMARY

Giant cell tumour of bone

Giant cell tumour of bone (GCTB) is a benign but locally aggressive tumour. It is rarely seen in children or in patients over 50 years with a peak incidence at approximately 35 years of age. The annual incidence of GCTB is 1.7 new cases per million. The golden standard of treatment is surgery, with or without local adjuvant. Medical therapy with denosumab is necessary for some patients. We describe a patient who responded well to preoperative denosumab. Finally, the GCT located in wrist was operated with a good functional outcome.